

مقاله پژوهشی

تأثیر آمبلی پرنین بر علائم رفتاری درد نوروپاتی در مدل نوروپاتی بستن مزمن عصب سیاتیک (CCI) در موش صحرایی نر بالغ

فرانک جعفری، امید غلامی، اکبر پژهان، بهاره امین، صمد ناظمی*

گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۸/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۱

سابقه و هدف: دردهای مزمن و نوروپاتی که در اثر آسیب یا اختلال در عملکرد سیستم حسی پیکری ایجاد می‌شود، یکی از مشکلات بهداشتی مهم بوده و افراد زیادی از این بیماری رنج می‌برند. هدف از این مطالعه بررسی اثر آمبلی پرنین بر علائم رفتاری درد نوروپاتی در مدل نوروپاتی بستن مزمن عصب سیاتیک (CCI) در موش صحرایی نر بالغ بود.

مواد و روش‌ها: تعداد ۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار (20 ± 250 گرم) به صورت تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: گروه شام، گروه CCI و گروه CCI + آمبلی پرنین ($100 \mu\text{g}/\text{rat}$)؛ تزریق دارو و حامل از روز قبل از جراحی تا روز سوم بعد از عمل به مدت ۴ روز و به روش تزریق مستقیم داخل نخاعی انجام گرفت. تست‌های رفتاری فون فری و هات پلایت در روز قبل از جراحی و روزهای ۲، ۴، ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از جراحی انجام گرفت. نتایج به صورت میانگین و SEM گزارش شدند ($p < 0.05$) به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

نتایج: نتایج حاصل از آزمون فون فری و هات پلایت نشان داد به دنبال بستن مزمن عصب سیاتیک آلودینیای مکانیکی و هایپرالژیای حرارتی در پای جراحی شده حیوان ایجاد شد. تزریق پیش‌درمانی آمبلی پرنین با دوز ۱۰۰ میکروگرم توانست از ایجاد آلودینیا و هایپرالژیای پیشگیری کند ($p < 0.05$)، با این تفاوت که اثر آن در پیشگیری از هایپرالژیای مؤثرتر بود.

نتیجه‌گیری: تزریق داخل نخاعی آمبلی پرنین قبل از ایجاد آسیب عصبی از ایجاد علائم رفتاری درد نوروپاتی در موش صحرایی پیشگیری کرد. این اثر می‌تواند ناشی از خاصیت ضدالتهابی آمبلی پرنین باشد.

کلیدواژه‌ها:

آلودینیا، آمبلی پرنین، درد نوروپاتی، موش صحرایی، هایپرالژی

مقدمه

درد نوروپاتیک نوعی درد مزمن است که در اثر آسیب یا اختلال در عملکرد سیستم حسی پیکری ایجاد می‌شود و یکی از مشکلات بهداشتی مهم بوده و افراد زیادی از این بیماری رنج می‌برند [۱]. درد خودبه‌خودی، پاسخ افزایش یافته به

محرک‌های دردزا (هایپرالژیای) و پاسخ دردناک به محرک‌های غیر دردزا (آلودینیا) از علائم مشترک اکثر دردهای نوروپاتی است [۲]. درمان دردهای نوروپاتی براساس علائم مشاهده شده در بیماران متفاوت است. داروهای مختلفی از قبیل اپیوئیدها،

* نویسنده مسئول: صمد ناظمی

نشانی: سبزوار، بلوار توحید شهر، بالاتر از مزار شهدای گمنام، ساختمان پردیس دانشگاه، معاونت آموزشی، کدپستی: ۹۶۱۳۸۷۳۱۳۶ - صندوق پستی: ۳۱۹

دورنگار:

تلفن: ۰۵۱۴۴۰۱۱۳۰۰-۶

رایانه: samadnazemi@gmail.com

شناسه ORCID:

فرانک جعفری: 0000-0001-9650-6011

صمد ناظمی: 0000-0002-5081-6273

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۵، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۷، ص

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این آزمایش از ۲۴ سر موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 250 گرم استفاده شد. حیوانات همگی در شرایط یکسان و در شرایط کنترل شده از نظر حرارت و رطوبت در یک سیکل ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و در قفس‌های جداگانه در گروه‌های ۴ تایی از یک هفته قبل از آزمایش نگهداری شده و در تمام مدت آزمایش دسترسی راحت به آب و غذای استاندارد و کافی داشتند. حیوانات به صورت تصادفی در ۳ گروه ۸ تایی قرار گرفتند. تمامی آزمایش‌ها بین ساعت ۱۰-۱۵ انجام شدند و در همه موارد اعم از جراحی یا بررسی آزمون‌های رفتاری توسط یک فرد و با رعایت استاندارد مربوط به قوانین اخلاقی انجام شد و با کسب کد اخلاق medsab.rec.93.7 به تأیید کمیته اخلاق تحقیق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار رسید.

ایجاد مدل نوروپاتی

در این پژوهش از مدل نوروپاتی CCI استفاده شد که در سال ۱۹۸۸ توسط Bennett & Xie توصیف شده است. به طور خلاصه، نخست حیوانات وزن شده و با تزریق داخل صفاقی محلول کتامین و زایلازین ($80/10 \text{ mg/Kg}$)، بی‌هوش شدند. بعد از اطمینان از بیهوشی کامل، موهای روی ران پای راست در حیوانات اصلاح شد و با ایجاد شکافی به طول ۲ سانتی‌متر در عضله دو سر ران دسترسی به عصب سیاتیک فراهم شد، عصب سیاتیک با دقت از بافت‌های همبند اطراف خود جدا شده و روی عصب سیاتیک قبل از محل سه شاخه شدن عصب به وسیله نخ بخیه کرومیک گات ۴/۰ چهار گره شل به فاصله تقریبی یک میلی‌متر قرار گرفت. فشار گره‌ها به قدری اعمال شد که یک سری انقباضات خفیف در عضلات اطراف محل جراحی شده مشاهده شود و دقت شد که جریان خون در زیر غلاف پری‌نوریوم نیز قطع نشود. نخ کرومیک واکنش التهابی مزمنی را ایجاد می‌کند که به دنبال آن ادم رخ می‌دهد که نهایتاً فشردگی آکسون را به دنبال خواهد داشت. سپس عصب سیاتیک در محل خود قرار می‌گرفت. محل زخم شست و شو داده و ضد عفونی می‌شد و عضلات و پوست به طور جداگانه با نخ ۴/۰ سیلک بخیه زده می‌شدند. زخم حیوانات با بتادین ضد عفونی شده

ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، SSNRIs^۱، مسدودکننده‌های کانال سدیم، گابانتین، اوپیوئیدها [۳] و بلاک‌های کانال‌های NMDA^۲ [۴]، در درمان دردهای نوروپاتی استفاده می‌شوند، ولی هنوز درمان استاندارد و مؤثری برای این بیماران وجود ندارد.

یکی از مشکلات مهم در درمان و کنترل دردهای مزمن نوروپاتی عدم پاسخ‌دهی مناسب آن به درمان با داروهای رایج درد به خصوص اپیوئیدها است [۵]. بنابراین شناخت مکانیسم‌های دخیل در ایجاد دردهای نوروپاتی در پیدا کردن روش درمانی مناسب برای کنترل دردهای نوروپاتی ضروری به نظر می‌رسد [۶]. مطالعات اخیر مکانیسم سلولی و مولکولی مختلفی را در ایجاد دردهای نوروپاتی دخیل دانسته‌اند [۷، ۸]. مکانیسم‌های مولکولی مختلفی در این خصوص معرفی شده‌اند از جمله فعال شدن گیرنده‌های تحریکی مثل [NMDA^۹] و فعال شدن آبشارهای داخل سلولی؛ از جمله ترانس لوکیشن و تولید شدن پروتئین کیناز C^۸، تولید نیتریک اکسید^۳ و تولید گونه‌های فعال اکسیژن^{۱۰} است [۱۰]. تغییرات ساختاری در سیناپس‌های مسیر درد که نورون‌ها و سلول‌های گلیرا در شاخ خلفی نخاع و مراکز بالاتر تحت تأثیر قرار می‌دهند، به دنبال ایجاد دردهای نوروپاتی گزارش شده‌اند [۹].

امروزه مطالعات فراوانی برای یافتن داروهای ضد درد جدید در حال انجام است. شناخت مکانیسم اثر داروهای ضد درد گیاهی که در گذشته استفاده می‌شد، در یافتن داروهای ضد درد جدید با کارایی بیشتر و عوارض جانبی کمتر مفید است [۱۱]. آمبلی‌پرنین ترکیب کومارینی طبیعی است که از گیاهان مختلف خانواده چتریان به خصوص گونه فرولاجداسازی می‌شود. مطالعات مختلف خواص آنتی‌اکسیدان، نوروپروتکتیو، پروآپوپتوتیک و ضد التهاب آمبلی‌پرنین را تأیید کرده‌اند [۱۲-۱۴]. اثر ضد دردی عصاره آسافوتیده و آمبلی‌پرنین در کاهش درد حاد و مزمن و تقویت اثر ضد دردی مورفین گزارش شده است [۱۵، ۱۶]. با توجه به خاصیت ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی آمبلی‌پرنین و همچنین نقش مهم واسطه‌های التهابی و رادیکال‌های آزاد در ایجاد دردهای نوروپاتی، در این مطالعه تأثیر تزریق داخل نخاعی آمبلی‌پرنین بر بهبود علائم رفتاری درد نوروپاتیدر مدل درد نوروپاتی CCI^۵ در موش‌های صحرایی نر بررسی شده است.

۴ . Reactive oxygen Species (ROS)

۵ . Chronic Constriction Injury

۱ . Serotonin-norepinephrine Reuptake Inhibitor

۲ . N-Methyl-D-aspartate (NMDA)

۳ . Nitric Oxide (NO)

از آسیب بافتی، تار فون فری ۶۰ گرم به عنوان Cut Off در نظر گرفته می‌شد [۱۸].

تست رفتاری صفحه داغ، برای ارزیابی هایپرآلژیای حرارتی

افزایش حساسیت به محرک دردناک حرارتی با استفاده از دستگاه صفحه داغ اندازه‌گیری شد. برای این منظور حیوان در دستگاهی قرار می‌گرفت که از قبل در دمای ۵۰-۵۱ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان پای جراحی شده خود را از صفحه داغ بلند کند (PWL^۳) اندازه‌گیری می‌شد، سپس سریع از دستگاه خارج می‌شد. برای جلوگیری از آسیب بافتی یک زمان حداکثر ۲۰ ثانیه در نظر گرفته شده بود [۱۹].

تجزیه و تحلیل داده‌ها

نتایج داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ گزارش شده است. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از تست کلموگروف-اسمیرنوف تعیین شده، نتایج تست‌های رفتاری با آزمون آماری Mixed model ANOVA و آزمون تعقیبی بونفرونی بررسی شدند. $p < 0.05$ سطح اختلاف معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

آمبلی پرنین آلودینیای مکانیکی ناشی از بستن مزمن عصب سیاتیک را کاهش می‌دهد.

شکل ۱ نشان می‌دهد بعد از گذشت ۲ روز از عمل جراحی CCI آستانه پس کشیدن پای جراحی شده حیوان (PWT) از محرک مکانیکی کاهش پیدا کرد، به نحوی که در روزهای ۴، ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از جراحی این کاهش در مقایسه با گروه شم معنادار بود ($p < 0.05$). تزریق داخل نخاعی آمبلی پرنین ($100 \mu\text{g}/\text{rat}$) از روز قبل از جراحی به مدت ۴ روز متوالی از ایجاد آلودینیای مکانیکی جلوگیری کرد، به نحوی که در این گروه PWT تا روز ۱۰ بعد از جراحی در مقایسه با گروه شم و روز نخست آزمایش تفاوت معناداری نداشت، هر چند اثر آمبلی پرنین در پیشگیری از بروز آلودینیای مکانیکی در روزهای ۱۰ و ۱۴ کاهش پیدا کرده بود. به نحوی که در این روزها PWT در مقایسه با گروه شم کاهش معناداری را نشان

و در قفس‌های تمیز قرار می‌گرفتند و تا بیداری کامل مراقبت می‌شدند. در گروه شمع عمل جراحی انجام شد با این تفاوت که بعد از دیده شدن عصب، بدون گره زدن، مجدداً عضلات و پوست بخیه زده شد. تمام جراحی‌ها توسط یک نفر انجام شد [۱۷]. حیوانات به صورت تصادفی پس از طی دوران سازگاری به سه گروه تقسیم شدند؛ گروه شم، گروه نوروپاتی و گروه نوروپاتی دریافت‌کننده آمبلی پرنین داخل نخاع با دوز ۱۰۰ میکروگرم به ازای هر موش صحرایی.

مطالعات رفتاری

به منظور ارزیابی وضعیت تغییرات درد ایجاد شده طی روند نوروپاتی و اثر آمبلی پرنین در بهبود آن، تست‌های رفتاری آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژیای حرارتی انجام شد. تست‌های رفتاری درد در همه گروه‌ها در روز قبل از جراحی و روزهای ۲، ۴، ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از جراحی CCI انجام گرفت.

تست رفتاری فون فری، برای ارزیابی آلودینیای مکانیکی

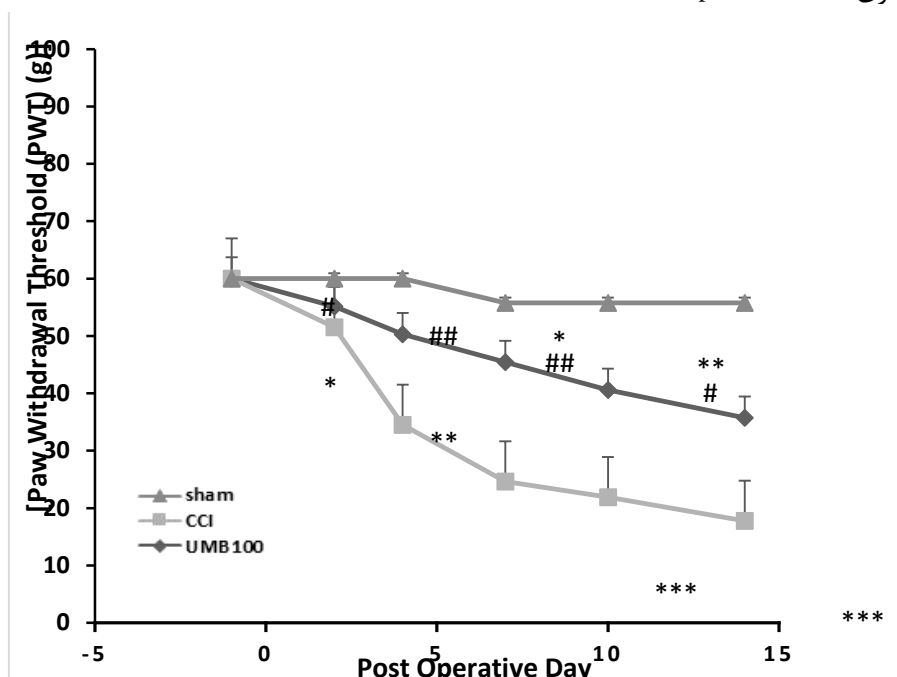
حساسیت مکانیکی به محرک‌های غیردردناک با اعمال رشته‌های فون فری ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶ و ۶۰ گرمی (stoelting, wood dale, IL) به کف پای حیوان اندازه‌گیری شد. برای این کار از روش بالا-پایین دیکسون^۱ استفاده شد. موش‌ها روی یک صفحه مشبک فلزی (۵/۵×۵/۵ cm) و درون محفظه پلاستیکی (۲۲×۲۲ سانتی‌متر) قرار می‌گرفتند. بعد از گذشت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه که حیوان با محیط خو می‌گرفت رشته‌های فون فری مختلف به تعداد ۵ بار به مدت زمان ۱ ثانیه به کف پای حیوان اعمال می‌شد. این کار برای ۳ بار متوالی و با فواصل زمانی ۵ دقیقه انجام می‌گرفت. هر محرکی که حیوان برای آن پای خود را از محرک عقب می‌کشید (PWT^۲) پاسخ در نظر گرفته می‌شد و در غیر این صورت محرک با شدت بالاتر استفاده می‌شد. پاسخ‌هایی که در اثر حرکت کردن و دیگر رفتارهای طبیعی حیوان بودند در نظر گرفته نمی‌شدند. کم‌ترین شدت محرک بر حسب گرم که می‌توانست ۳ پاسخ مثبت را از مجموع ۵ بار اعمال تحریک ایجاد کند به عنوان پاسخ در نظر گرفته می‌شد. برای جلوگیری

۳ . Paw withdrawal latency

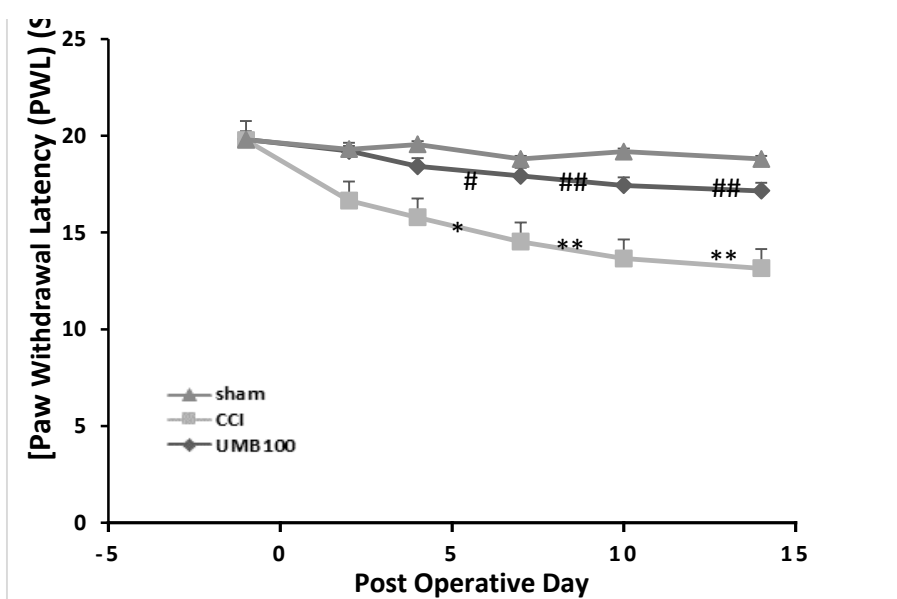
۱ . Dixon Up-Down method

۲ . Paw withdrawal threshold

داد (به ترتیب $p < 0.05$ و $p < 0.01$)، اما در مقایسه با گروه CCI همچنان افزایش معناداری داشت ($p < 0.05$).



شکل ۱. اثر آمبلی پرنین بر آلودینیای مکانیکی در تست فون فری در روزهای قبل، ۲، ۴، ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از نوروپاتی. نتایج به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ است، $(n=8)$ Mixed ANOVA و آزمون Bonferroni کاهش معناداری را در آستانه عقب کشیدن پای آسیب دیده حیوان از محرک مکانیکی در گروه نوروپاتی (CCI) در مقایسه با گروه شم نشان داد. تزریق داخل نخاعی آمبلی پرنین با دوز ۱۰۰ میکروگرم بر رت (UMB100) توانسته است از ایجاد آلودینیای مکانیکی جلوگیری کند. $p < 0.05^*$ ، $p < 0.001^{***}$ ، $p < 0.01^{**}$: تفاوت معنادار نسبت به گروه شم؛ $p < 0.001^{###}$ ، $p < 0.001^{\#}$: تفاوت معنادار نسبت به گروه CCI. UMB100: Umbelliprenin 100 $\mu\text{g}/\text{Rat}$.



شکل ۲. اثر آمبلی پرنین بر هایپرآلژزیایی حرارتی در تست هات پلایت در روز قبل و روزهای ۲، ۴، ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از نوروپاتی. نتایج به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ است، $(n=8)$ Mixed ANOVA و آزمون Bonferroni کاهش معناداری را در آستانه عقب کشیدن پای حیوان از محرک حرارتی در گروه نوروپاتی (CCI) در مقایسه با گروه شم نشان داد. تزریق داخل نخاعی آمبلی پرنین با دوز ۱۰۰ میکروگرم بر موش صحرایی (UMB100)

توانسته است از ایجاد هایپرآلژزیای حرارتی جلوگیری کند. $p<0.05^*$, $p<0.01^{**}$: تفاوت معنادار نسبت به گروه شم؛ $p<0.05^{\#}$, $p<0.01^{\#\#}$: تفاوت معنادار نسبت گروه UMB100: Umbelliprenin 100µg/Rat.CCI

آمبلی پرین هایپرآلژزیای حرارتی ناشی از بستن مزمن عصب سیاتیک را کاهش می دهد.

شکل ۲ نشان می دهد بعد از گذشت ۲ روز از عمل جراحی CCI مدت زمان تأخیر در پس کشیدن پای جراحی شده حیوان (PWL) از محرک حرارتی دردناک کاهش پیدا کرده و در ادامه، در روز ۷، ۱۰ و ۱۴ بعد از جراحی این کاهش در مقایسه با گروه شم معنادار شده است ($p<0.05$). تزریق داخل نخاعی آمبلی پرین ($100 \mu\text{g}/\text{rat}$) از روز قبل از جراحی به مدت ۴ روز متوالی از ایجاد هایپرآلژزیای حرارتی جلوگیری کرده، به نحوی که در این گروه PWL در هیچ کدام از روزهای آزمایش تفاوت معناداری با گروه شم و همچنین روز قبل از عمل نداشته است ($p>0.05$). در حالی که PWL در این گروه در روزهای ۷ تا ۱۴ در مقایسه با گروه CCI افزایش معناداری داشته است ($p<0.05$)، که نشان دهنده کاهش هایپرآلژزیای حرارتی است.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد تزریق پیش درمانی آمبلی پرین به روش داخل نخاعی به مدت ۴ روز متوالی از ایجاد علائم رفتاری درد نوروپاتی شامل هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی در پای جراحی شده حیوان پیشگیری کرد، هرچند که درباره آلودینیا این اثر حفاظتی به اندازه هایپرآلژزیای نبود، به نحوی که ۶ روز بعد از قطع دارو حساسیت قابل ملاحظه ای در پاسخ به محرک مکانیکی در پای جراحی شده حیوان ایجاد شد. هاشم زائی و همکاران نیز با بررسی اثر ضد دردی آمبلی پرین بر درد حاد، مزمن و نوروپاتیک نشان دادند که تزریق داخل صفاقی یک دوز آمبلی پرین توانسته علائم درد نوروپاتی را به شکل چشم گیری کاهش دهد ولی بر درد حاد تأثیری ندارد. همچنین تزریق آمبلی پرین به همراه مورفین آثار ضد دردی مورفین را افزایش می دهد [۱۶].

ترکیبات کومارینی از قبیل آمبلی پرین، فرولیک اسید، منوترپین ها، فلاونوئیدها و ترکیبات فنلی موجود در گیاه فرولا آسافوتیده دارای خاصیت ضد التهابی، ضد دردی و آنتی اکسیدانی قوی بوده و در برخی مطالعات اخیر آثار درمانی مفید آن ها تأیید شده است [۲۰، ۲۱]. اثر آمبلی پرین بر کاهش فعالیت آنزیم iNOS^۱ در ماکروفاژهای فعال شده با لیپوپلی ساکارید باکتریایی^۲، مهار فعالیت آنزیم ۵-لیپوکسیژناز،

کاهش بیان فاکتورهای التهابی و افزایش فاکتورهای ضد التهابی در سال های اخیر گزارش شده است [۲۲-۲۴]. در تحقیق حاضر برای بررسی اثر تزریق داخل نخاعی آمبلی پرین بر بهبود نشانه های درد نوروپاتی از مدل نوروپاتی بستن مزمن عصب سیاتیک استفاده شد [۲۳]. در این مدل به علت فشردگی عصب سیاتیک توسط نخ کرومیک، التهاب، آدم اینترانورونال و دژنراسیون والرین^۳ ایجاد می شود [۲۶]، که اغلب با علائم رفتاری از قبیل درد خودبه خودی، هایپرآلژزیای آلودینیا همراه است که از هفته نخست بعد از جراحی ایجاد شده و در هفته دوم بعد از جراحی به حداکثر خود رسیده و حداقل برای ۷ هفته بعد از جراحی باقی می ماند [۲۳، ۲۷، ۲۸]. نتایج این مطالعه نیز نشان داد که تا روز هفتم بعد از جراحی آلودینیای مکانیکی و هایپرآلژزیای حرارتی در مقایسه با گروه شم افزایش معناداری داشت و این افزایش در هفته دوم به حداکثر مقدار خود رسید.

با توجه به نقش فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین ها و فاکتور نکروز توموری و رادیکال های آزاد در شروع و تداوم دردهای نوروپاتی، به نظر می رسد آمبلی پرین با توجه به خاصیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی قوی که دارد، قادر است با کاهش تولید فاکتورهای التهابی و تقویت سیستم آنتی اکسیدانی از ایجاد دردهای نوروپاتی به دنبال آسیب عصبی جلوگیری کند [۲۰، ۲۱]. در این تحقیق با استفاده از تزریق داخل نخاعی، بررسی مکانیسم های مرکزی دخیل در ایجاد درد نوروپاتی مدنظر بود، نتایج این مطالعه نشان می دهد احتمالاً تقویت سیستم آنتی اکسیدانی در نخاع با تعدیل فعالیت سلول های گلیا و کاهش تولید فاکتورهای التهابی ایجاد تغییرات ساختاری، مولکولی و الکتروفیزیولوژی در شاخ خلفی نخاع را کاهش داده و می تواند در پیشگیری از بروز علائم دردهای نوروپاتی مؤثر باشد [۲۵].

علاوه بر این، نتایج نشان داد پیش درمانی با آمبلی پرین به مدت ۴ روز متوالی توانست به طور تقریباً کامل از ایجاد هایپرآلژزیای پیشگیری کند، در حالی که درباره آلودینیا این اثر ضعیف تر بوده به نحوی که در روز ۱۴ میزان آلودینیای مکانیکی ایجاد شده در مقایسه با گروه شم به شکل معناداری افزایش داشت. این مسئله می تواند به دلیل وجود مکانیسم های متفاوت در بروز هایپرآلژزیای و آلودینیا به دنبال آسیب های عصبی باشد، به ویژه اینکه مطالعات مختلفی تأکید دارند که در ایجاد هایپرآلژزیای حرارتی فیبرهای نازک و بدون میلین نقش

۳ . Wallerian degeneration

۱ . Inducible nitric oxide synthase

۲ . Lipopolysaccharides (LPS)

درمانی مناسب برای کنترل و درمان دردهای مزمن و نوروپاتی سودمند باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه فرانک جعفری، دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی و مصوب دانشگاه علوم پزشکی سبزوار است. بدین‌وسیله نویسندگان از مسئولان آن دانشگاه تشکر و قدردانی می‌کنند.

References

- [1]. Luongo L, Malcangio M, Salvemini D, Starowicz K. Chronic pain: new insights in molecular and cellular mechanisms. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 676725.
- [2]. Nazemi S, Manaheji H, Zaringhalam I, Sadeghi M, Haghparsat A. Post-injury repeated administrations of minocycline improve the antinociceptive effect of morphine in chronic constriction injury model of neuropathic pain in rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 102(4): 520-5.
- [3]. Wang Y, Yang H, Shen C, Luo J. Morphine and pregabalin in the treatment of neuropathic pain. *Exp Ther Med*. 2017; 13(4): 1393-7.
- [4]. Aiver R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain*. 2017.
- [5]. De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G. Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2004; 491(2-3): 137-48.
- [6]. Zhuo M. New mechanisms for pain: From neurons to glia; from spinal cord to cortex. *J Neurochem*. 2017; 141(4): 484-5.
- [7]. Mayer DJ, Mao J, Holt J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance, and their interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999; 96(14): 7731-6.
- [8]. Xie JD, Chen SR, Chen H, Pan HL. Bortezomib induces neuropathic pain through protein kinase C-mediated activation of presynaptic NMDA receptors in the spinal cord. *Neuropharmacol*. 2017; 123: 477-87.
- [9]. Tsuda M, Koga K, Chen T, Zhuo M. Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex. *J Neurochem*. 2017; 141(4): 486-98.
- [10]. Salvemini D, Little JW, Doyle T, Neumann WL. Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain. *Free Radic Biol Med*. 2011; 51(5): 951-66.
- [11]. Singh H, Bhushan S, Arora R, Singh Buttar H, Arora S, Singh B. Alternative treatment strategies for neuropathic pain: Role of Indian medicinal plants and compounds of plant origin-A review. *Biomed Pharmacother*. 2017; 92: 634-50.
- [12]. Barthomeuf C, Lim S, Iranshahi M, Chollet P. Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* inhibits the growth of human M4Beu metastatic pigmented malignant melanoma cells through cell-cycle arrest in G1 and induction of caspase-dependent apoptosis. *Phytomedicine*. 2008; 15(1-2): 103-11.
- [13]. Hashemzadei M, SadeghiBonjar MA, Tabrizian K, Iranshahi M, Iranshahi M, Rezaee R. Evaluation of the analgesic effect of Umbelliprenin and Umbelliprenin-morphine co-administration on the acute, chronic and neuropathic pain. *Indian J Pharm Educ*. 2015; 49(2): 121-5.
- [14]. Iranshahi M, Askari M, Sahebkar A, Adijpavlou-Litina D. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipooxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *DARU*. 2009; 17(2): 99-103.
- [15]. Bagheri M, A Morshedi S. Antinociceptive effect of *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin in mice. *Res Pharmaceut Sci*. 2014; 9(3): 207-12.
- [16]. Hashemzadei M, SadeghiBonjar MA, Tabrizian K, Iranshahi M, Iranshahi M, Rezaee R. Evaluation of the analgesic effect of Umbelliprenin and Umbelliprenin-morphine co-administration on the acute, chronic and neuropathic pain. *Indian J Pharm Educ*. 2015; 49: 121-5.
- [17]. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988; 33(1): 87-107.
- [18]. Nazemi S, Manaheji H, Noorbakhsh SM, Zaringhalam I, Sadeghi M, Mohammad-Zadeh M, et al. Inhibition of microglial activity alters spinal wide dynamic range neuron discharge and reduces microglial Toll-like receptor 4 expression in neuropathic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015; 42(7): 772-9.
- [19]. Tita B, Abdel-Haq H, Vitalone A, Mazzanti G, Saso L. Analgesic properties of *Epilobium angustifolium*, evaluated by the hot plate test and the writhing test. *Il Farmaco*. 2001; 56(5): 341-3.
- [20]. Mandegary A, Savviah M, Heidari MR. Antinociceptive and anti-inflammatory activity of the seed and root extracts of *Ferula gummosa* Boiss. in mice and rats. *Daru*. 2004; 12(2): 58-62.
- [21]. Khaghanzadeh N, Samiei A, Ramezani M, Mojtahedi Z, Hosseinzadeh M, Ghaderi A. Umbelliprenin induced production of IFN-gamma and TNF-alpha, and reduced IL-10, IL-4, Foxp3 and TGF-beta in a mouse model of lung cancer. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014; 36(1): 25-32.
- [22]. Mahmoudi M, Siadat Z, Zamanai Taghizadeh RS, Iranshahi M. Anti-inflammatory effect of Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* mediated by the inhibition of nitric oxide production by inflammatory macrophages. *Clinical Biochemistry*. 2011; 44(13, Supplement): S37.
- [23]. Iranshahi M, Iranshahi M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of asafoetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)-a review. *J Ethnopharmacol*. 2011; 134(1): 1-10.
- [24]. Bagheri SM, Hedesh ST, Mirjalili A, Dashti-R MH. Evaluation of Anti-inflammatory and Some Possible Mechanisms of Antinociceptive Effect of *Ferula assa foetida* Oleo Gum Resin. *J Evidence-Based Complement & Alternat Medicine*. 2016; 21(4): 271-6.
- [25]. Watkins LR, Hutchinson MR, Ledebore A, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Maier SF. Glia as the "bad guys": Implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav Immun*. 2007; 21(2): 131-46.
- [26]. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006; 52(1): 77-92.

- [27]. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain-a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006; 2(2): 107-15.
- [28]. Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clinics*. 2014; 24(1): 49-65.

- [29]. Grinsell D, Keating C. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *BioMed research international*. 2014; 2014

..

Effect of Umbelliprenin on behavioral symptoms of neuropathic pain in chronic constriction injury model (CCI) of neuropathy in adult male rats

Faranak Jaefari, Omid Gholami, Akbar Pejhan, Bahare Amin, Samad Nazemi*

Department of Physiology and Pharmacology, School of Medical Sciences, Sabzevar University of medical Sciences, Sabzevar, Iran

Abstract

Background and Aims Chronic neuropathic pain caused by damage or disturbance of the functioning of the somatosensory system is one of the major health problems. The aim of this study was to investigate the effect of umbelliprenin (UMB) on the symptoms of neuropathic pain in chronic constriction injury model (CCI) of neuropathy in adult male rats.

Materials and Methods 24 Wistar rats (250 ± 20 g) were randomly divided into three groups: sham, CCI and CCI+UMB ($100 \mu\text{g}/\text{rat}$) groups. UMB was injected intrathecally one day before surgery, and three days after surgery. Von Frey and Hot-Plate tests were performed one day before surgery and on days 2, 4, 7, 10 and 14 after surgery. The results were reported as mean and SEM ($p < 0.05$ was considered statistically significant).

Results The results of the von Frey and Hotplate test showed the development of mechanical allodynia and thermal hyperalgesia after chronic constriction of the sciatic nerve, in injured hind paw. Pre-emptive treatment of umbelliprenin with a dose of $100 \mu\text{g}/\text{rat}$ has been able to prevent the induction of allodynia and hyperalgesia ($p < 0.05$). This effect was more prominence in preventing of hyperalgesia.

Conclusion Pre-emptive Intrathecal injection of umbelliprenin could prevent the development of behavioral symptoms of neuropathic pain in rats. This effect is probably due to the anti-inflammatory effect of umbelliprenin.

Received: 2017/10/29

Accepted: 2018/02/10

Keywords: allodynia, hyperalgesia, neuropathic pain, rat, umbelliprenin.